

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXIII

ÚNOR 2004

ČÍSLO 1

MOŽNOSTI VČASNÉ DETEKCE NEFROPATII U SYSTÉMOVÝCH CHOROB POJIVA

¹Miroslav BRNDIAR, ¹Jaroslav KAČEROVSKÝ, ²Petr BRADNA, ¹Ladislav JEBAVÝ, ¹Alena VOSEČKOVÁ

¹Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

²II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn

Postižení ledvin u systémových chorob pojiva (SCHP) patří mezi časté orgánové léze projevující se především proteinurií (P) a hematurií. Při výskytu těchto příznaků je z řady důvodů vhodné provést biopsii ledviny. V sestavě 50 nemocných se SCHP byla u 27 nemocných se systémovým lupus erythematos (SLE) při vstupním vyšetření zjištěna P u 55 %, P a mikroalbuminurie (Ma) u 70,4 %. Do roka pak se Ma vyskytla téměř ve 100 % u skupiny se SLE. (Údaje u ostatních typů SCHP pro nízký počet nelze spolehlivě hodnotit).

Autoři považují za racionální vyšetřovat Ma k včasné detekci možného postižení ledvin již při podezření na SCHP (zvláště pak na SLE), tj. ještě v době nespecifických projevů této skupiny chorob, kdy standardní močový nález je negativní.

Klíčová slova: Proteinurie; Mikroalbuminurie; Systémové choroby pojiva; Lupusová nefritida.

Possibilities for the Early Detection of Nephropathies in Connective Tissue Diseases

Summary

Kidney affection in connective tissue diseases (CTD) is one of the frequent organ lesions which are manifested in particular by proteinuria (P) and hematuria. When these symptoms occur, a kidney biopsy should be performed for a number of reasons. In a group of 50 patients with CTD, 27 of whom had systemic lupus erythematos (SLE), P was found in 55% of them and P and microalbuminuria (Ma) in 70.4% of them during the entrance examination. Within one year Ma appeared in nearly 100% of patients in the group with systemic lupus erythematos (data concerning other types of connective tissue diseases cannot be reliably evaluated due to their low number).

The authors consider it rational to examine Ma for the early detection of possible kidney affection as soon as there is a suspicion of connective tissue disease (especially for SLE), i.e. at a time of non-specific manifestation of this group of diseases when the standard urinary findings are negative.

Key words: Proteinuria; Microalbuminuria; Connective tissue disease; Lupus nephritis.

Úvod

Systémové choroby pojiva (SCHP) s jejich širokým klinickým spektrem a s téměř individuálně odlišným průběhem představují závažný diagnostický, léčebný i prognostický problém. Jedním z jejich nejzávažnějších orgánových projevů je postižení ledvin (7, 10). Přehled hlavních chorob této skupiny s možným a častým i časným poškozením ledvin je uveden v tab. 1 (1, 2, 7). Nefropatie provází nejčastěji systémový lupus erythematoses (SLE) a vaskulitidy. Postižení ledvin u SCHP může být jednak:

- v rámci základního onemocnění, tj. jde o sekundární nefropatii – nejčastěji glomerulopatii, řidčeji tubulointersticiální nefritidu (např. lupoidní nefritida, Wegenerova granulomatóza),
- v rámci léčby SCHP (např. membranózní nefropatie po léčbě zlatem nebo penicilaminem) (13).

Léze ledvin obvykle rozhoduje o osudu nemocného častým vyústěním do chronické renální insuficience (11).

Diagnostika nefropatií při SCHP se tak stává vysoce závažnou, neboť často rozhodujícím způsobem ovlivňuje taktiku léčby základního onemocnění, a tím i osud nemocného. Patologický močový nález při SCHP – obvykle jde o proteinurii (P) a hematurii – u velké části nemocných vyžaduje morfologické upřesnění nefropatie pomocí renální biopsie, s následným komplexním histologickým vyšetřením punktátu. Výrazný patologický močový nález při standardním vyšetření moči však představuje vždy již jednoznačnou, plně rozvinutou nefropatii, tj. nejde o časný, ale spíše o pozdní diagnostický symptom (9). Proto je časná diagnostika poškození ledvin u tohoto komplexu onemocnění důležitá. Vzhledem k mechanismu vzniku mikroalbuminurie (Ma) lze považovat za racionální věnovat se jejímu možnému výskytu i u SCHP.

Práci publikovaných o této problematice bylo v dostupném písemnictví zjištěno minimum. V jedné studii byla sledována Ma u revmatoidní artritidy a její frekvence byla zjištěna u 27 % nemocných – na rozdíl od kontrolní skupiny, kde frekvence Ma byla v 7 % (12). V sestavě však byli už zahrnuti i nemocní léčení mj. preparáty zlata a penicilaminem, takže přínos této studie vzhledem ke sledované problematice je sporný. Dawnay a spol. (6) prokázali, že ve skupině 28 pacientů se systémovou sklerodermií (SSc) je Ma častější než u jiných kožních onemoc-

nění nepostihujících cévy. Jiní autoři (14) při vyšetření 30 pacientů se subklinickou lupusovou nefropatií (různé typy mezangioproliferativní glomerulonefritidy), ale s již přítomnou Ma prokázali, že její výskyt je závislý (statisticky významně) na nižší hladině C3 složky komplementu a také na nižším věku souboru. V jiných sestavách byly prokázány korelace mezi intenzitou P a hodnotou dusíkatých katabolitů a délkou přežívání nemocných se SCHP, jmenovitě u SLE (2, 3, 8).

Tabulka 1

Difuzní choroby pojiva s možným poškozením ledvin

	Četnost léze ledvin	Charakter hlavních změn
Systémový lupus erythematoses	60–80 %	GLNF podle stadia (I–VI)
Systémová sklerodermie	15–50 %	Cévy – fibrinoidní degenerace
Polymyositida-dermatomyositida	? %	GLNF mezangioproliferativní
Polyarteritis nodóza	85 %	Vaskulitida + fokální nekrot. GLNF
Hypersenzitivní vaskulitidy	50 %	Fokální segment, prolifer. GLNF (srpky)
Wegenerova granulomatóza	50 %	Fokální nekrotizující GLNF
Sjögrenův syndrom	4–6 %	GLNF imunokomplexová, intersticiální nefritida
Sharpův syndrom	20–40 %	GLNF mezangioproliferativní membranózní nefropatie

GLNF – glomerulonefritida

? – údaje v dostupné literatuře nenalezeny

Soubor nemocných a metodika

S cílem zjistit přítomnost Ma jako markeru včasné detekce nefropatie byla vyšetřena skupina 50 nemocných se SCHP. Základní rozdělení souboru nemocných je v tab. 2. Nemocní splňovali diagnostická kritéria podle zásad obecně přijatých revmatologickou společností. V době stanovení diagnózy SCHP měli všichni nemocní fyziologické hodnoty sérového kreatininu, dusíku močoviny, kyseliny močové,

Tabulka 2

Rozdělení souboru nemocných podle věku a diagnózy

	Počet	Prům. věk	Věkové rozmezí	SLE	SSc	PM/DM
Celkem	50	32	20–55	27	13	10
Muži	18	35	22–48	7	6	5
Ženy	32	29	20–55	20	7	5

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

glykémie. Anamnéza stran jiné nefropatie byla němá. Nemocní neměli zvýšený krevní tlak, vyloučena byla i přítomnost jiného závažného postižení, např. vitálních orgánů (srdce a plic), nebo přítomnost jiného onemocnění, které by mohlo být též zdrojem P nebo Ma. Z parametrů detekujících aktivitu základní choroby byly sledovány hodnoty sedimentace erytrocytů, hladiny kyseliny sialové, C3 a C4 složka komplementu, u nemocných SLE vazba anti DNP protilátek ELISA metodou. Výsledky těchto šetření, potvrzujících aktivitu základního onemocnění, však nejsou uvedeny, protože přímo nesouvisí se sledovanou problematikou, tj. s detekcí Ma. Metodika stanovení Ma je popsána v našem sdělení o vyšetřování Ma při poruše metabolismu lipidů (4).

Kvantitativní stanovení bílkoviny v moči bylo prováděno sety Microprotein (urine) od firmy Eli-tech diagnostics, Francie. Principem metody je vazba bílkovin obsažených v moči s pyrogallovou červení a molybdatem za tvorby barevného komplexu. Hodnocení vzorku se provádí fotometricky. Hraniční citlivosti metody je 40 mg/l bílkovin v moči.

Výsledky

Přítomnost P byla prokázána u 20 nemocných celé sestavy, tj. ve 40 %, z toho u 15 nemocných se SLE, u 3 nemocných se systémovou sklerodermií (SSc) a u dvou nemocných s polymyositidou-dermatomyositidou (PM/DM). Nejvyšší výskyt P byl prokázán u SLE (55,55 % vyšetřených). Ani procento výskytu P u SSc a PM/DM není u vstupního vyšetření při diagnostice onemocnění zanedbatelné (23,07 %, resp. 20 %) (tab. 3).

Přítomnost Ma byla zjištěna navíc (u nemocných bez P) u dalších 7 nemocných, tj. ve 14 % sestavy. Z toho 4krát u SLE, 2krát u SSc a 1krát u PM/DM (tab. 4). Znamky postižení ledvin – podle nálezu P nebo Ma – byly tedy prokázány u 54 % nemocných sestavy se SCHP (tab. 5). Největší postižení ledvin bylo zjištěno u SLE (70,4 %). Ale i u ostatních dvou onemocnění (SSc, PM/DM) byla léze ledvin zjištěna téměř u 1/3 vyšetřených (38,5 %, resp. 30 %). Průměrná hodnota Ma u 4 nemocných se SLE byla 102,75 mg/24 h. U SSc byla u dvou nemocných průměrná hodnota Ma 79,5 mg/24 h a u jednoho nemocného s PM/DM to bylo 89 mg/24 h.

Tabulka 3

Výskyt proteinurie v souboru nemocných v době diagnózy SCHP

	Počet vyšetřených	Četnost proteinurie	% proteinurie v souboru	% proteinurie u dané diagnózy
Celkem	50	20	40 %	
SLE	27	15	30 %	55,55 %
SSc	13	3	6 %	23,07 %
PM/DM	10	2	4 %	20 %

SCHP – systémové choroby pojiva

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

Tabulka 4

Výskyt mikroalbuminurie v souboru nemocných v době diagnózy SCHP

	Počet vyšetřených	Četnost Ma	% výskytu Ma v souboru	% Ma u dané diagnózy
Celkem	50	7	14 %	
SLE	27	4	8 %	14,8 %
SSc	13	2	4 %	15,3 %
PM/DM	10	1	2 %	10 %

SCHP – systémové choroby pojiva

Ma – mikroalbuminurie

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

Průměrná hodnota P u 15 nemocných byla 2,76 g/24 h, u 3 nemocných se SSc byla 1,84 g/24 h a u 2 nemocných s PM/DM byla 1,59 g/24 h (tab. 6).

Průměrná hodnota Ma u celého souboru (7 nemocných) byla 94,14 mg/24 h. Průměrná hodnota P u celého souboru (20 nemocných) byla 2,507 g/24 h.

Tabulka 5

Výskyt proteinurie a mikroalbuminurie v souboru nemocných v době diagnózy SCHP

	Počet vyšetřených	Četnost P a Ma	% P a Ma v souboru	% P a Ma u dané diagnózy
Celkem	50	27	54 %	
SLE	27	19	38 %	70,4 %
SSc	13	5	10 %	38,5 %
PM/DM	10	3	6 %	30 %

Ma – mikroalbuminurie

P – proteinurie

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

Tabulka 6

Kvantita Ma a P u SCHP

	Ø Ma	Rozpětí	Ø P	Rozpětí
SLE	102,75	68–142	2,76	0,73–6,01
SSc	79,5	68–91	1,84	1,66–2,05
PM/DM	89	89	1,59	1,13–2,05
Celkem	94,14	68–142	2,507	0,73–6,01

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

ČMa – průměrná hodnota mikroalbuminurie (mg/24 h)

ČP – průměrná hodnota proteinurie (g/24 h)

terapií pro nemocného hrozbu ledvinného selhání. Ledvinné klubičko nejvíc postihují systémové vaskulitidy (polyarteritis nodosa, Wegenerova granulomatóza) a systémový lupus erythematoses. V naší sestavě, ze které jsme vyloučili nemocné s arteriální hypertenzí a poruchou glykoregulace, jsme zjistili přítomnost proteinurie a mikroalbuminurie u 70,4 % nemocných se SLE již při vstupním vyšetření. Přitom přítomnost P byla zjištěna u 55,55 % nemocných se SLE, což je známka závažnější ledvinné léze než přítomnost Ma. Tato skutečnost je v souladu s literárními údaji (3). P byla téměř ve všech případech neselektivní. Z literatury je známo, že čím větší je P u SLE, tím horší je prognóza onemocnění (2). U SLE byla zjištěna průměrná hodnota P (2,76 g/24 h) a průměrná hodnota Ma (102,75 mg/24 h). Vzájemné porovnání (statistickými metodami) všech tří skupin nemocných (SLE, PM/DM, SSc) však provedeno nebylo (malý počet vyšetření u PM/DM a SSc). Nicméně i u SSc se ve všech případech jednalo o P neselektivní, což je podle literatury u tohoto onemocnění typické (7). U PM/DM byla u dvou nemocných zjištěna také neselektivní P. Literární údaje o procentu postižení ledvin zde však chybí. Z bioptického materiálu je znám charakter postižení ledvin – mezangioproliferativní glomerulonefritida. Za 1 rok po zjištění SLE se Ma objevila téměř u všech nemocných. Ma u SSc a PM/DM byla za 1 rok zjištěna téměř u 50 % nemocných. Její prokazatelný nárůst v této sestavě však nelze jednoznačně interpretovat. Není jisté, zda byl způsoben progresí základního onemocnění, nebo příslušnou terapií. Proto není zahrnut do tab. 4. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je pravděpodobné, že časná diagnostika SCHP a časná diagnostika nefropatie s následnou adekvátní léčbou mohou tento nepříznivý trend zvrátit. Alarmující je však zjištění, že více než 50 % nemocných z této sestavy má známky poškození ledvin (P, Ma) již při vstupním vyšetření (při stanovení diagnózy SCHP). Je otázkou dalších studií tohoto typu a další diskuse, zda by v budoucnosti nemělo být zvažováno (po zjednodušení a zlevnění metodiky vyšetřování Ma) její systematické preventivní vyšetřování v populaci, kdy řada nespecifických potíží budí podezření na počínající SCHP.

Diskuse

Systémové choroby pojiva svojí afinitou k mikrokapilárnímu systému (tedy i ledvinnému glomerulu) představují při pozdním zjištění a neadekvátní

Závěry

1. Systémové choroby pojiva vyvolávají ve značném procentu poškození ledvin (asi 50 % již při vstupním vyšetření).

2. Největší procento poškození ledvin (P, Ma) bylo u SLE (70,4 % nemocných).
3. Proteinurie zjištěná při vstupním vyšetření je většinou neselektivní.
4. Nutnost systematicky preventivně vyšetřovat Ma u vzorku populace budící podezření na SCHP (nespecifické projevy) se jeví jako racionální opatření k včasné detekci poškození ledvin.

Literatura

1. AKMAL, M. – MASSRY, SG. Mixed connective tissue disease. In Massry, SG. – Glassock, RJ. (eds.). *Textbook of Nephrology*. Baltimore, Williams and Wilkins Publi., 1989, p. 703–708.
2. BALOW, JE. – AUSTIN, HA. Lupus nephritis. In Massry, SG. – Glassock, RJ. (eds.). *Textbook of Nephrology*. Baltimore, Williams and Wilkins Publi., 1989, p. 692–702.
3. BRADNA, P. – PALÍČKA, V. – PODZIMKOVÁ, J. – KAČEROVSKÝ, J. – TICHÝ, M. Proteinurie u nemocných systémovými chorobami pojiva. *Rheumatologie*, 1993, roč. 7, s. 79–83.
4. BRNDIAR, M. – MALÍŘ, F. – KAČEROVSKÝ, J. – KNÍŽEK, J. Mikroalbuminurie při poruše metabolismu lipidů. *Voj. zdrav. Listy*, 2001, roč. 70, č. 2, s. 49–53.
5. CAMERON, JS. Rheumatology and the kidney. In *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, University Press, 1992, p. 2293–2299.
6. DAWNAY, A. – WILSON, AG. – LAMB, E., et al. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, vol. 51, no. 3, p. 384–388.
7. DONOHOE, JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int.*, 1992, vol. 41, p. 462–477.
8. DOSTÁL, C. Terapie systémového lupus erythematoses (SLE). Abstrakt. *Čes. Revmatol.*, 2000, roč. 8, č. 4, s. 163.
9. DVOŘÁK, Z. – PODHOLA, M. – MINXOVÁ, L., aj. Nefrologické klasifikační kritérium systémového lupus erythematoses podle ACR a renální biopsie. Abstrakt. *Čes. Revmatol.*, 2000, roč. 8, č. 4, s. 163.
10. KASHGARIAN, M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int.*, 1944, vol. 45, p. 928–938.
11. *Kompéndium klinické medicíny*. 1. čes. vyd. Praha, X-Egem, 1996.
12. PEDERSEN, LM. – NORDIN, H. – SVENSSON, B., et al. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, vol. 54, p. 189–192.
13. SCHÜCK, O. Progrese chronických renálních onemocnění (experimentální nálezy a možnosti klinické aplikace). *Aktuality v nefrologii*, 1995, č. 1, s. 33–37.
14. VALENTE DE ALMEIDA, R. – ROCHA DE CALVALHO, JG. – DE AZEVEDO, VF., et al. Microalbuminuria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 1999, vol. 52, no. 4, p. 218–229.

Korespondence: Doc. MUDr. Miroslav Brndiar, CSc.
Katedra válečného vnitřního lékařství
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové

Do redakce došlo 10. 6. 2003